

**Kreislaufanalytische Untersuchungen
der Wirkung des Ganglienblockers
Chlorisondamin (Ecolid) mit Hilfe
der Farbstoffmethode bei Hypertonie**

Hans Otto Spelbrink

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor der Klinik: Professor Dr. W. Seitz

KREISLAUFANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN
DER WIRKUNG DES GANGLIENBLOCKERS
CHLORISONDAMIN (ECOLID)
MIT HILFE DER FARBSTOFFMETHODE BEI HYPERTONIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Otto Spelbrink
aus Köln



München

1958

Gedruckt mit
Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Nowy

Mitberichterstatter: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Oktober 1958

**Zum Andenken an
Karl-Heinz Spelbrink
vermißt in Rußland
seit 1945**

INHALT

1. Einleitung	1
2. a) Bisherige Ganglienblocker im Verhältnis zu Chlorisondamin	3
b) Chemische Eigenschaften von Chlorisondamin und seine Nebenwirkungen	5
c) Gegenindikationen gegen die Blockertherapie	6
Eigene Untersuchungen	
3. Auswahl der Fälle für die Kreislaufanalyse und Vor- testungen der Chlorisondamin-Wirkung	8
4. a) Grundlagen der Kreislaufanalyse nach Stewart - Hamilton	9
b) Ausführung der Kreislaufanalysen	9
c) Farbstoffmessung	10
d) Berechnung	11
5. Ergebnisse	30
a) Subjektive Angaben der Patienten	30
b) Objektive Meßergebnisse und Besprechung der einzelnen Fälle	30
6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	33
7. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen	34
8. Bedeutung dieser Ergebnisse für die praktische An- wendung von Chlorisondamin	36
9. Zusammenfassung	37
Literaturangaben	38
Lebenslauf	45

I.

EINLEITUNG .

Die Darstellung ganglioplegischer Substanzen seit etwa 10 bis 15 Jahren stellte in der Behandlung der Hypertonien mit schwerer Verlaufsform, sog. fixierten Hypertonieformen einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie dar nach der Entwicklung der Reserpine (Rauwolfia-Alkaloide). - Lag der Angriffspunkt der Reserpine dabei vorwiegend am Zentralnervensystem, so lagen in den Ganglienblockern Substanzen vor, die am peripheren Ganglion angreifen. - Es handelt sich bei den sog. Blockersubstanzen im Wesentlichen um Derivate aus der Gruppe der quaternären Ammoniumbasen, die eine Hemmung der synaptischen Übertragung im autonomen System bewirken.

In den vorliegenden Untersuchungen soll der Versuch unternommen werden, die Wirkung eines in der letzten Zeit besonders in den Vordergrund der Behandlung fixierter, schwerer Hypertonieformen getretenen Blockers, nämlich Chlorisondamin (= 4, 5, 6, 7-Tetrachlor-2-(trimethyl-ammonium-aethyl)-N-methyl-iso-indolinium-dichlorid = Ecolid) näher kreislaufanalytisch zu untersuchen.

Zur kreislaufanalytischen Untersuchung der medikamentösen Wirkung einer Substanz stehen uns neben der Blutdruckmessung folgende Methoden zur Verfügung:

1. Bestimmung des Herzminutenvolumens aus der Gasaufnahme durch die Lungen und der Bestimmung der Gaskonzentration im arteriellen und gemischten venösen Blut (Ficksches Prinzip).
2. Bestimmung des Minutenvolumens mit der Indikatorverdünnungsmethode.
3. Messung des Schlagvolumens mit Hilfe der Ballistocardiographie.
4. Bestimmung des Schlagvolumens aus der Pulskurve mittels physikalischer Analyse. (Brömser-Ranke, Wezler-Böger.)

Diese obengenannten vier Methoden geben vor allen Dingen die Mög-

lichkeit in unsere Hände, sich über die Veränderungen der Auswurfleistung des Herzens ein Bild zu machen. - Für die durch die peripheren Einflüsse einer Substanz hervorgerufenen Veränderungen bei der Therapie stehen plethysmographische Meßmethoden, Apparaturen zur Bestimmung des peripheren Druckes und die Hauttemperaturmessungsmethoden zur Verfügung.

Wir wählten für die hier vorliegenden Untersuchungen die Methode nach Stewart-Hamilton, die an unserer Poliklinik für Herzfunktionsprüfungen häufig angewandt wird (NOWY). Diese Untersuchungsmethodik bietet gegenüber Messungen mit dem Fickschen Prinzip den Vorteil, daß ein Herzkatheterismus nicht erforderlich ist und für die Untersuchungen am Patienten nur eine kleine Menge Blut (ca. 30-40 ccm) für die Bestimmungen benötigt wird. Die Methodik ist ferner schmerzlos für den Patienten und erregt den Kranken auch nicht unnötig, er wird außerdem nicht so geängstigt durch einen Eingriff in den Organismus, wie es die Herzkatheterisierung immerhin darstellt. - Die Farbstoffmethode nach Stewart-Hamilton ergibt im übrigen, verglichen mit der Fickschen Methode, gut übereinstimmende Werte.

Bevor wir aber auf die Grundlagen und die Methodik der Stewart-Hamilton-Methode ("Dye-dilution"-Methode) näher eingehen, möchten wir im folgenden klarlegen, warum wir für unsere Untersuchungen Ecolid=Chlorisondamin wählten.

2. a) Bisherige Ganglienblocker im Verhältnis zu Chlorisondamin.

Der Wirkungseffekt der sogenannten Blocker beruht auf einer ganglioplegischen Unterbrechung der efferenten Fasern des autonomen Nervensystems zwischen Vasomotorenzentrum und dem Bereich der peripheren Ganglien. Dabei erfolgt eine Unterbrechung der vasokonstriktorischen Impulse durch Blockierung der sympathischen Ganglien und es kommt zum Blutdruck - abfall.

Im Jahre 1946 legten ACHESON und MOE in den grundlegenden Arbeiten über die pharmakologischen Eigenschaften und die Wirksamkeit von Tetra - aethylammonium den Grundstein zur Entwicklung der verschiedenen heute gebräuchlichen Blockersubstanzen. - Tetraaethylammonium wurde aber wegen seiner geringen therapeutischen Breite, ferner wegen Stimula - tion der Adrenalinsekretion und des Auftretens von curariformen, d.h. lähmenden Wirkungen nicht weiter therapeutisch verwendet.

1948 wurde durch PATON und ZAIMIS im Hexamethonium eine andere quaternäre Ammoniumbase mit bedeutend geringerer Toxizität wie Tetra - aethylammonium klinisch untersucht. - Es zeigten sich aber bei diesem Blocker in sehr starkem Maße die bei den ganglioplegischen Substanzen leider auch immer eintretenden Nebenwirkungen wie Obstipation, Trocken - heit im Munde und Reduktion der Magensaftsekretion als sehr störend in der Therapie, so daß man dann ab 1949 eine andere Substanz, nämlich das Pendiomid mehr bevorzugte.

MARXER und MIESCHER untersuchten dann in der Schweiz das von der Ciba entwickelte Pendiomid hinsichtlich seiner klinischen Wirksamkeit näher, das bei intravenöser Injektion eine sehr rasche ganglionäre Hemm - wirkung und Blutdruckabfall zeigte. - Die Wirkungsdauer des Pendiomid (N, N, N, N-3-pentamethyl-N-N-diaethyl-3-azapentylen(1,5)-diammonium - dichlorid) war aber relativ zu kurz anhaltend, die Nebenwirkungen waren in ähnlichem Maße störend wie bei Hexamethonium. Erst die Entwicklung von Pentolinium-bitartrat (Ansolyzen) im Jahre 1952, von SMIRK, von FREIS, PARTENOPE und Mitarbeitern untersucht, ergab eine Substanz, die bei we - niger unerwünschten Nebenwirkungen, (Akkommodationsstörungen und Obsti - pation und sechsfach erhöhter Wirksamkeit gegenüber dem anfänglich ge - brauchten Hexamethonium) für längere Behandlung geeignet war. - Die perorale Resorption und Wirkungsintensität von Ansolyzen war bedeutend besser als die von Hexamethonium und Pendiomid, seine Wirkungsdauer bei peroraler Gabe wird mit 5-7 Stunden abgegeben.

Die Resorption bei oraler Verabreichung wurde erst übertroffen durch eine in den letzten 5 Jahren von der Ciba entwickelten Substanz, nämlich das Chlorisondamin = Ecolid. Es war von PLUMMER und TRAPOLD und EARL bei der Untersuchung einer Serie von halogenierten bis-quaternären Derivaten der Dialkyl-aminoethyl-iso-indoline eine Verbindung gefunden worden, die eine relativ gute Resorption mit einer über 8-12 Stunden anhaltenden hypotensiven Wirkung vereinigte, womit also Ecolid alle vorhergenannten, als Blocker verwendeten Substanzen, sowohl betreffs seiner Wirkungsintensität, als auch Wirkungsdauer übertraf. - Direkt toxische Wirkungen dieser Substanz ließen sich nicht feststellen.

Die klinische Wirksamkeit von Chlorisondamin wurde zunächst von J. GOERRE und ESSELIER im akuten intravenösen Test untersucht und dabei mit dem obengenannten Pendiomid verglichen. - Als Hauptvorteil zeigte sich dabei, daß man zur Erzielung des gleichen hypotensiven Effekts mit Chlorisondamin bedeutend kleinere Mengen gegenüber Pendiomid brauchte. - Zur Erzielung einer 50%igen Nickhautkontraktion der Katze braucht man beispielsweise bei intravenöser Injektion von

Hexamethonium	: 0,3 mg/kg
Pentolinium	: 0,1 mg/kg
Ecolid	: 0,05 mg/kg

An isolierten Organen wie z.B. Froschherz, Meerschweinchenuterus oder Kaninchenuterus ist nach den Untersuchungen von TRAPOLD, PLUMMER und SCHNEIDER Chlorisondamin unwirksam in seiner ganglioplegischen Intensität, da sein Angriffspunkt nur in den Synapsen des peripheren Nervensystems liegt. - Es ließ sich ferner nachweisen, daß Chlorisondamin an der peripheren Endstufe keine parasympathicolytischen (gegenüber Acetylcholin), keine sympathicolytischen (gegenüber Adrenalin) und keine spasmolytischen (gegenüber Bariumchlorid) Effekte besitzt.

Ähnliche gute Erfahrungen berichten bei der Therapie von fixierten Hypertonien mit Chlorisondamin DARVILL und BAKKE. GRIMSON hob, wie auch die anderen Untersucher, die perorale Wirksamkeit, die lange Wirkungsdauer und die im Vergleich zu anderen ganglioplegischen Substanzen geringen, zur Behandlung erforderlichen Dosen hervor. Andere Autoren (WUETHRICH, PLUMMER, REUBI, SMIRK und HAMILTON) haben ebenfalls die bessere Wirksamkeit gegenüber den anderen Blockern untersucht und bewiesen. WINSOR fand eine rasche Resorption, GRIMSON eine über 12 Stunden anhaltende Blutdrucksenkung bei einmaliger peroraler Gabe, d.h. also eine etwa doppelt so lange Wirksamkeit als die Pentolinium-

Wirkung (GRIMSON, MAXWELL und GORDON HOWIE).

In den Untersuchungen von SMIRK und HAMILTON wurde festgestellt, daß die Blutdrucksenkung beim stehenden Patienten noch größer war als beim sitzenden oder liegenden. Eine weitere Feststellung von SMIRK war die Tatsache, daß bei Nahrungsaufnahme vorübergehend eine hypotensive Wirkung entfällt.

Bei längerer Behandlung konnten WUETHRICH und seine Mitarbeiter neben einer deutlichen Blutdrucksenkung auch eine Besserung der Fundusbefunde am Augenhintergrund feststellen.

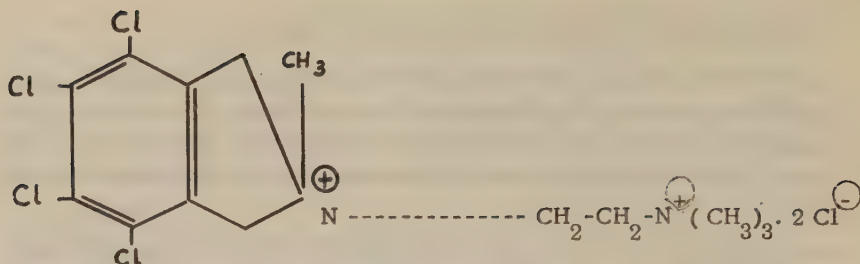
Verschiedene klinische Untersucher fanden es zweckmäßig, die Blockerbehandlung der fixierten Hypertonien über längere Dauer mit Rauwolfia-präparaten zu kombinieren, z.B. mit Serpasil oder Rauwopur etc. (DUSTAN CORCORAN, SCHNECKLOTH und PAGE, MAXWELL und GORDON HOWIE, WINSOR und WUETHRICH). - Dabei lassen sich die Mengen der therapeutisch verwendeten Mengen an Blockersubstanz bedeutend einsparen, was den Patienten auch vor unliebsamen Kollapsreaktionen bewahrt. - Es ist nämlich von allen Untersuchern einstimmig bestätigt worden, daß die individuelle Ansprechbarkeit auf Chlorisondamin fast bei jedem Patienten anders ist.

Pharmakologisch ist diese Therapie als sinnvoll zu bezeichnen, da sie nämlich in der Kombination von Rauwolfia-Präparaten mit Ganglienblockern die im Zwischenhirn angreifende sedative Wirkung der Raupina-Alkaloide mit der ganglioplegischen peripheren Wirkung der Blocker verbindet. Man vermeidet ferner, wie oben erwähnt, allzu brüske Effekte in der Behandlung.

2. b) Chemische Eigenschaften von Chlorisondamin:

Chemisch handelt es sich bei Chlorisondamin um eine Substanz, die nicht wie die anderen quaternären Ammoniumbasen ein symmetrisches Molekül besitzt, sondern um einen heterocyclischen Ring mit einem quaternären Stickstoff und einer einfachen aliphatischen Seitenkette, in der sich ein zweites quaternäres Stickstoffatom befindet.

Chlorisondamin ist ein 4, 5, 6, 7-tetrachlor-2-(trimethyl-ammonium-aethyl)-N-methyl-isoindolinium-dichlorid (= Ecolid). - Die Substanz hat folgende Strukturformel:



Chlorisondamin bildet kleine weiße geruchlose Blättchen und ist in Wasser, Methanol und Alkohol löslich, aber in Äther, Aceton und Essigsäureäthylester unlöslich. - Der Schmelzpunkt liegt bei 268-272 °C.

Nebenwirkungen:

Es sei noch kurz auch auf die bei den Ganglienblockern möglichen Nebenwirkungen hingewiesen, die aber bei unseren Untersuchungen bei der Chlorisondaminbehandlung nur andeutungsweise auftraten.

Man beobachtet gelegentlich, je nach der oben angedeuteten individuellen Ansprechbarkeit des Patienten, leichtere Akkomodationsstörungen, die sich jedoch durch 2 %iges Pilocarpin rasch bessern, ferner gelegentlich orthostatische Kreislaufreaktionen. (Behebung durch Hochlagerung der Beine oder Injektion sehr kleiner Dosen von Noradrenalin). Manchmal können auch hin und wieder Fälle von Obstipation eintreten, die sich aber auf eine milde Laxantientherapie rasch bessern. - Auf keinen Fall dürfen übrigens bei orthostatischer Reaktion größere Mengen von Adrenalinderivaten gegeben werden, da sonst die Ganglienblocker den blutdrucksteigernden Effekt der Sympathicomimetica verstärken.

2. c) Gegenindikationen gegen die Blockertherapie:

In seiner Besprechung des Standes der modernen Hochdruckbehandlung weist ARNOLD auf einige wichtige Gegenindikationen der Ganglienblockertherapie hin:

1. hochgradige Azotämie,
2. arteriosklerotisch bedingter Hochdruck,
3. kurz zurückliegende Thrombosen im cerebralen oder coronaren Bereich.

Ferner stellte ARNOLD als größte Gefahr einer Blockerbehandlung plötzliche Blutdruckstürze dar. Er warnt ferner vor einer rein schematischen Behandlung und vergleicht die Blockerbehandlung in etwa mit den Aufgaben, die an den Patienten wie an den Arzt bei der Behandlung eines schweren Diabetes gestellt werden. Durch zu abrupte und zu hohe Dosen bei der Behandlung mit Chlorisondamin können cerebrale Thrombosen und Herzinfarkte entstehen, auch sollte jede Blockerbehandlung möglichst zuerst einmal unter stationärer klinischer Kontrolle begonnen werden, um die dem Patienten adäquate Dosierung dieser Stoffe für die spätere ambulante Behandlung zu bestimmen, etwa so, wie man dem Patienten eine bestimmte Insulindosis verordnet.

Es sind schon beim plötzlichen Abbruch der Behandlung mit den ganglioplegischen Substanzen verschiedentlich Komplikationen und Todesfälle eingetreten durch überschießende plötzliche Blutdruckerhöhungen mit Apoplexien und Hochdruckenzephalopathien. Man muß also zu Beginn der Behandlung dem Patienten doch in jedem Fall auch diese eventuell möglichen Vorkommnisse klarmachen. - ARNOLD empfiehlt sogar, daß der Patient selber lernen sollte, ein wenig seinen Blutdruck selber kontrollieren zu lernen, was bereits FREIS in seinen Untersuchungen über die Wirkung von Pentapyrrolidinium mitgeteilt hatte.

Eigene Untersuchungen

3. Auswahl der Fälle für die Kreislaufanalyse und Vortestungen der Chlorisondamin-Wirkung

Es ist im vorhergehenden Abschnitt bereits darauf hingewiesen worden, daß man für eine Blockertherapie eigentlich nur Fälle von fixierter oder sogenannter schwerer Hypertonie (maligne Form) verwendet, da die sogenannten essentiellen Formen vielfach schon bei strenger Diät und Raufwulfiaabehandlung den gewünschten Blutdruckabfall zeigen.

Bei unseren Fällen handelte es sich überwiegend um Patienten mit fixierter Hypertonie mit diastolischen Druckwerten von mehr als 100 mm Hg. In keinem Fall bestanden klinische Zeichen einer cardialen oder renalen Insuffizienz.

Es wurde in jedem Fall neben der Allgemeinuntersuchung das Elektrokardiogramm, Blutbild, Thoraxdurchleuchtung, Augenhintergrunduntersuchung durch die ophthalmologische Klinik sowie eine Rest-Stickstoffbestimmung durchgeführt.

Vortestungen:

Nach Abschluß dieser obengenannten Voruntersuchungen wurde ein Vortest der Chlorisondaminwirkung am liegenden nüchternen Patienten durchgeführt, um sich damit ein erstes Bild der individuellen Ansprechbarkeit auf die Blockerbehandlung zu machen.

Wir begannen dabei zunächst mit einer subcutanen Injektion einer halben Ampulle Chlorisondamin = 2,5 mg, nachdem der Patient vorher dabei etwa eine halbe Stunde lang auf dem Untersuchungstisch gelegen hatte. Im allgemeinen zeigte sich schon beim Liegen eine Senkung des systolischen Wertes durch die Ruhelage. - Der Blutdruckabfall ließ sich bei den viertelstündlichen Blutdruckmessungen (Methode nach Recklinghausen) bereits nach 3/4 Std. bis 1 Std. nach der Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin messen, ferner stellten wir meist mit dem hypotensiven Effekt auch einen Abfall der Pulszahl pro min fest.

Zeigte der Patient keine oder nur schwache Reaktion auf die Injektion des

Blockers, so steigerten wir bei einer erneuten Untersuchung die Dosis auf $3/4$ Ampulle = 3,75 mg Chlorisondamin.

4. a) Grundlagen der Kreislaufanalyse nach Stewart-Hamilton :

Die Bestimmung des Herzminutenvolumens mit Hilfe der sog. "Dye-dilution-Methode" = Farbstoffverdünnungsmethode wurde zuerst im Jahre 1897 beschrieben von STEWART, dann 1921 verbessert und weiterentwickelt durch HAMILTON und Mitarbeiter in den Jahren 1929 bis 1948.

Sie beruht auf dem Prinzip, daß bei rascher Injektion einer bestimmten Menge eines Farbstoffes (meist Evans Blue = T 1824, Hersteller I. G. Farben Leverkusen) in eine Vene sich dieser Farbstoff auf dem Wege zum Herzen mit dem Blut mischt und dann im arteriellen Gefäß-Schenkel ausgepumpt wird. Ist dabei das zur Mischung vorhandene Blutvolumen und die Zeit bekannt, in der das Blutvolumen einen Querschnitt passiert, so gestattet uns die Zeitkonzentrationskurve der ersten Farbstoffpassage eine Aussage über das Herzminutenvolumen. Vergleicht man die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit Hilfe der Farbstoffverdünnungsmethode mit der sogenannten direkten Methode nach FICK, so ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

4. b) Ausführung der Kreislaufanalysen:

Am Morgen des Untersuchungstages wurden die Patienten, die wir in den Voruntersuchungen betreffs ihrer individuellen Ansprechbarkeit auf Chlorisondamin vorgetestet hatten, im nüchternen und ausgeruhten Zustand, d. h. unter Grundumsatzbedingungen, horizontal gelagert, um zunächst mit der Farbstoffverdünnungsmethode Ruhewerte zu erhalten.

Zur Bestimmung der Herzfrequenz wurde dann zunächst ein EKG-Gerät mit Extremitätenableitungen an Armen und Beinen angeschlossen. Dann wurden in viertelstündlichen Abständen die Ausgangswerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks gemessen.

Nach Anästhesie mit 2 %igem Novocain wurde nun die Arterienpunktionsnadel (nach COURNAND) in der einen Ellenbeuge angelegt. Am anderen Arm wurde dann die Vene nach Anästhesie mit Novocain punktiert zur Injektion des genau ausgewogenen Farbstoffs Evans Blue. Man muß bei der Anlage der beiden Punktionsnadeln unbedingt auf eine exakte Lage der

beiden Punktionsnadeln im Lumen der Arterie und Vene achten. Vor der Farbstoffinjektion erfolgte die Blutentnahme für das Leerplasma und den Hämatokritwert. Vor und nach jeder Farbstoffinjektion wurde ferner an der Arterienpunktionsstelle eine Messung des peripheren Drucks mit Hilfe eines Druckmeßgerätes mit Atlasdruckverstärker vorgenommen. Diese Werte sind an anderer Stelle veröffentlicht. (NOWY, FRINGS und SPELBRINK).

Zur Entnahme der einzelnen Blutproben aus der Arterienpunktionsnadel nach COURNAND bedienten wir uns einer Vorrichtung, die in ihrer Methodik auf den Angaben von NOWY beruht: 24 kleine Reagenzgläser, die an einem perforierten Gummischlauch befestigt worden sind und laufend von 1 bis 24 numeriert wurden, sind vorher mit ein wenig Trockenheparin gefüllt worden zur Verhütung der Gerinnung. - Dieser Gummischlauch wird dann nach rascher und glatter Injektion des Farbstoffes in die Vene (2 ccm Evans Blue aus einer geeichten Spritze) an der Arterienpunktionsstelle im Takt eines Zeitgebers vorbeigezogen. Bei tachycarder Herzfrequenz und hohem systolischen Druck empfiehlt es sich, alle Sekunden eine Blutprobe zu entnehmen, bei normaler Herzfrequenz entnehmen wir 2 sec-Werte.

Sofort nach der Entnahme der Blutproben wurden diese mit einem kleinen Gummistopfen verschlossen und bei 3000 Umdrehungen 10 min lang zentrifugiert, dann dekantiert und nochmals 10 min anschließend erneut bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert, anschließend erfolgte die unten zu besprechende Farbstoffmessung.

Nach der Messung der Ruhewerte erfolgte die intramuskuläre Injektion von Chlorisondamin in einer Dosierung, die der individuellen Ansprechbarkeit auf diesen Ganglienblocker bei der Vorstestung am Vortage entsprach. - Bei den viertelstündlichen Blutdruckmessungen nach der Injektion ließ sich dann das Einsetzen der hypotensiven Wirkung im allgemeinen nach 45-60 min feststellen. - Im Moment, wo die tiefsten systolischen und diastolischen Druckwerte erreicht wurden, führten wir dann die 2. Messung in gleicher Weise durch, wie oben bei der Ruhemessung angegeben worden ist.

4. c) Farbstoffmessung:

Die zweifach zentrifugierten und dekantierten Plasmaproben wurden nun auf ihren Farbstoffgehalt hin untersucht. Wir bestimmten dazu die optische Dichte gegen Leerplasma bei 620 mμ Wellenlänge in Küvetten von 2 mm Tiefe und 1 cm Breite im Spektralphotometer von Zeiss-(Opton).

Die Farbstoffkonzentration in mg/l wird mit Hilfe einer vorher aufgestellten Eichkurve ermittelt, die mit normalem Plasma durch verschiedene Farbstoffverdünnungen hergestellt worden war. Wir machten außerdem bei jedem unserer Patienten eine sog. Farbstoffstandard-Messung, bei der 0,005 ml Farbstoff der verwendeten Evans-Blue-Ampulle mit einer mit Quecksilber kalibrierten Pipette abgemessen und mit 2 ccm Leerplasma vorher gemischt worden war.

4. d) Berechnung :

Die Berechnung der Zeitkonzentrationskurve an Hand der einzelnen Farbstoffkonzentrationen ist von NOWY in einer im vergangenen Jahr erschienenen Arbeit beschrieben worden; wir glauben daher, uns hier auf die reinen Formelwerte beschränken zu dürfen:

$$1. \text{ Herzminutenvolumen} : = \frac{I \times 60 \times 100}{S \times (100 - Ht)}$$

Erklärung der Abkürzungen siehe unten

$$2. \text{ Herzindex} : = \frac{\text{Herzminutenvolumen}}{\text{Körperoberfläche in m}^2}$$

$$3. \text{ mittlere Kreislaufzeit} : = \frac{\text{Summe } c \times t}{\text{Summe } c}$$

$$4. \text{ Zentrales Blutvolumen} : = \text{mittlere Kreislaufzeit mal Sekundenvolumen}$$

Erklärung der Abkürzungen:

I = injizierte Farbstoffmenge in mg.

S = Summe der Farbstoffkonzentrationen (in mg/l in jeder Sekunde) während der ersten Passage des Farbstoffes.

Ht = Hämatokrit des arteriellen Blutes. Der abgelesene Wert wird zur Korrektur des eingeschlossenen Plasmas mit 0,96 multipliziert. Die Bestimmung des Hämatokritwertes erfolgt mit der Mikromethode (Christzentrifuge, 30 min lang bei 4000 Umdrehungen) als Mittelwert aus jeweils 4 Bestimmungen bei jeder Messung.

c = Farbstoffkonzentration mg/Liter.

t = Zeit nach Injektion in Sekunden.

Ergebnisse:

Pat. 1. Kö., Oskar 65 J.

Größe: 172 cm

Körpergewicht: 78,1 kg

Körperoberfläche: 1,92 m²

Diagnose: Lungenemphysem mit recidivierenden bronchitischen Schüben, pleuritische Adhäsionen und Schwielen beidseits basal. Herz linksbetont, Aorta gering elongiert mit Kalksichel im Aortenknopf. Geringe Skoliose der Brustwirbelsäule.

Anamnese: Familiäre Belastung mit Tuberkulose, an der beide Eltern starben. Leidet seit 21 Jahren an Hypertonie. Keine Fälle von Hypertonie in der Familie. Die langjährige Krankengeschichte unserer Ambulanz ergibt ein Abbild der jeweilig maßgeblichen Behandlung mit hypotensiven Mitteln (Hypotrit, Rulun, Adelphan, Sedaraupin etc.). Herzbehandlung anfangs mit Crataeguspräparaten, ab 1956 mit Cedilanid.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusbradycardie, kein pathologischer Befund.

Rest-N: 27 mgr %

Augenhintergrund: Macula oB. leichter Fundus scleroticus.

Ein Vortest der Chlorisondaminwirkung wurde bei diesem Patienten nicht durchgeführt.

Kö., Oskar

Protokoll der Untersuchung des Patienten am 18.11.1957:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Bemerkungen:
9,30	240/100	52	
9,45	232/100	60	
10,00	234/ 98	60	
10,15	230/ 98	60	
10,30	228/ 95	60	
10,45	224/ 92	56	
10,50	224/ 92	56	
11,00	220/ 90	60	1. Messung. (Ruhe)
11,15	190/ 85	56	
11,30	185/ 80	56	
11,45	190/ 85	56	2. Messung. (Ruhe)
11,55	185/ 85	56	Injektion von 1,25 mg Ecolid im.
12,00	180/ 85	56	
12,15	165/ 80		
12,25	155/ 75	60	3. Messung (30 min nach Injektion von Ecolid im.)
12,30	160/ 75		
12,40	155/ 75		
12,50	140/ 75		
13,00	140/ 75		
13,15	140/ 80	48	liegend
	125/ 80		sitzend
13,30	95/ 60	48	sitzend
14,10	95/ 60	48	Nahrungsaufnahme
14,30	105/ 70		
15,00	105/ 75	52	nach Herumgehen

Name des Patienten: Kö., Oskar geb. 7.3.92

1. Ruhemessung: 2. Ruhemessung: 30 min nach
Inj. von 1,25
mg Ecolid im.

Herzminutenvolumen

in Litern: 8,1 6,2 4,67

Herzindex

in Litern: 4,23 3,23 2,43

Schlagvolumen

in ccm: 123 113 90

Frequenz:

(pro min) 66 55 52

mittlere Kreislaufzeit

in sec: 16,1 21,7 21,5

Plasmavolumen

in Litern: 2,89 3,15 3,1

Blutvolumen

in Litern: 4,85 5,15 5,04

Zentrales Blutvolumen

in Litern: 2,17 2,24 1,67

Korrig. Hämatokritwert

(= $Ht \times 0,96$) 40,3 38,9 38,5

Pat. 2. Frau We., Luise 72 J.

Größe: 164,5 cm

Körpergewicht: 81 kg

Körperoberfläche: 1,94 m²

Diagnose: Essentielle Hypertonie, Myocardschaden, Aortensklerose,
Adipositas (= + 17 kg).

Anamnese: 1930 trockene Brustfellentzündung
1953 Kropfoperation
6 normale Geburten
seit Jahren Schwindel und Atemnot
seit 1943 Asthma.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp, Zeichen für Hypertrophie.

Form des ST-T-Segmentes gibt Hinweis auf Schädigung
des Kammermyocards.

Thoraxdurchleuchtung: Lunge oB. - Etwas erweitertes,
aortenkonfiguriertes Herz, Aortensklerose.

Augenhintergrund der Patientin wurde nicht untersucht.

Rest-N: 24 mg/%

Test der Ecolidwirkung:

29. - 1.1958	9,00	205/110	80/min	2,5 mg Chlorisondamin im.
	10,00	195/105	72/min	
	11,00	185/ 95	64/min	es werde leichter im Kopf
	12,00	190/100	72/min	
	13,00	200/100	76/min	
30.1.58	9,00	200/100	76/min	5 mg Chlorisondamin im.
	10,00	180/ 95	72/min	leichter im Kopf
	11,00	175/ 90	72/min	Akkomodationsstörungen
	12,00	175/ 95	68/min	
	13,00	190/ 95	76/min	Sehstörungen verschwunden.

We., Luise

Protokoll der Untersuchung der Patientin vom 31. 1. 1958:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Bemerkungen:
9,00	210/110	72	
10,15	210/110	72	
11,00	200/100	76	1. Messung.
11,10			Injektion von 5 mg Chlorisondamin im.
11,15	200/100	72	
11,30	185/ 85	68	
11,45	175/ 85	68	
11,55	175/ 85	64	
12,22	168/ 82	60	2. Messung. (72 min nach Injektion von Chlorisondamin im.)
12,50	158/ 88	64	
13,10	140/ 90	64	
13,30	165/ 90	68	
14,00	165/ 90	68	
16,10	175/ 95	72	

Name des Patienten: We., Luise geb. 20. 8. 85

Ruhemessung: 72 min nach Injektion
von 5 mg Chlorisondamin im.

Herzminutenvolumen

in Litern:

7,44

4,98

Herzindex

in Litern:

3,96

2,65

Schlagvolumen

in ccm:

94

79

Frequenz:

(pro min)

79

63

mittl. Kreislaufzeit

in sec:

20,4

27,7

Plasmavolumen

in Litern:

3,21

3,35

Blutvolumen

in Litern:

5,73

5,97

Zentrales Blutvolumen

in Litern:

2,53

2,30

Korrig. Hämatokritwert:

(= Ht x 0,96)

42,68

43,9

Pat. 3. Frau K., Maria 62 J.

Größe: 156 cm

Körpergewicht: 68,3 kg

Körperoberfläche: 1,68 m²

Diagnose: Hypertonie seit 1953, Myocardschaden.
Beginnende Cirrhosis hepatis.
Osteoporose und Osteochondrose der ganzen Wirbelsäule.
Kleine Struma.

Anamnese: Familiäre Belastung der Patientin mit Hypertonie, beide Eltern starben an Apoplexie.
Als Kind Rachitis, habe erst spät laufen gelernt (3. - 4. Lebensjahr). Nie ernstlich krank gewesen außer recidivierenden Anginen, deswegen 1 Monat lang 1953 in Krankenhausbehandlung.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Sinusrhythmus, Linkstyp, Form des ST-T-Segmentes deutet auf Myocardschaden.

Thoraxdurchleuchtung: Linksbetontes Herz, Größe an der oberen Grenze der Norm.

Leberfunktionen: Weltmann KB VII, Thymol 0,94, Germanin 1,17.

Rest-N: 28 mg %

Augenhintergrund: bds. Papillen oB. Venen leicht gestaut, etwas vermehrt geschlängelt. Arterien: etwas verbreiterte Reflexstreifen, keine Kreuzungszeichen. -
Kein Fundus hypertonicus.

Test der Ecolidwirkung:

19. 2. 58	12, 30	220/120	80/min
	12, 45		Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin im.
	13, 30	185/110	80/min
	14, 00	160/ 90	76/min
	15, 00	170/100	76/min Nahrungsaufnahme
	16, 00	190/100	80/min

K., Maria

Protokoll der Untersuchung der Patientin vom 26. 2. 58:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Bemerkungen:
8, 55	195/105	84	
9, 15	195/105	80	
9, 55			1. Messung.
10, 00	190/105	76	
10, 10	175/ 98	80	Injektion von 3, 75 mg Chlorsondamin im.
10, 25	175/ 98	80	
10, 40	145/ 94	68	
10, 50			2. Messung.
11, 05	115/ 75	64	leichtes Schwächegefühl
11, 30	145/100	76	
12, 20	145/100	76	
12, 50	150/ 98	84	
13, 45	160/102	80	
14, 20	165/105	84	sitzt auf
15, 00	165/110	84	

Name des Patienten: K., Maria geb. 29.5.95

	Ruhemessung:	40 min nach Injektion von 3,75 mg Chlorisondamin im.
Herzminutenvolumen in Litern:	5,87	4,24
Herzindex in Litern:	3,49	2,52
Schlagvolumen in ccm:	70	65
Frequenz: (pro min)	84	65
mittl. Kreislaufzeit in sec.:	20,3	29
Plasmavolumen in Litern:	2,71 Soll: 2,59	2,70
Blutvolumen in Litern:	4,38	4,4
Zentrales Blutvolumen in Litern:	1,99	2,05
Korrig. Hämatokritwert (= Ht x 0,96)	38,1	38,6

Pat. 4. Frau L., Maria 60 J.

Größe: 156 cm

Körpergewicht: 73,6 kg

Körperoberfläche: 1,76 m²

Diagnose: Hypertonie seit 1955.

Skoliose der Brust- und Lendenwirbelsäule und Osteochondrose.
Arthritis deformans beider Kniegelenke.

Anamnese: 1945 "Nierenbeschwerden".

1953 Krampfadem beider Beine.

1955 nach wiederholten Anginen habe Patientin immer Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Müdigkeitsgefühl verspürt. Sie habe dann einen Schlaganfall erlitten, aber weiter keine Lähmungen an den Extremitäten gehabt.

Stand seit 1955 in Behandlung des Hausarztes mit Serpasil.

Keine familiäre Belastung mit Hypertonie.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: intraauriculäre Leitungsstörungen, Linkstyp, lagebedingt. QRS-Dauer an der oberen Grenze der Norm. Hinweis auf Schädigung des Kammermyocards.

Thoraxdurchleuchtung: Lunge oB. Herz linksbetont, Herzgröße an der obersten Grenze der Norm. Aorta elongiert.

Augenhintergrund: Netzhautgefäße zeigen Veränderungen im Sinne eines Hypertonus (pralle Gefäßfüllung, Reflexstreifen an den Arterien, ausgeprägte Schlangelung und Kreuzungsphänomene).

Rest-N: 24 mg %.

Test der Chlorisondaminwirkung:

4.3.58	11,50	235/135	64/min	Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin im.
	12,30	215/125	60/min	
	13,00	185/115	60/min	
	13,30	220/130	60/min	
	14,10	225/135	64/min	

L., Maria

Protokoll der Untersuchung der Patientin vom 5. 3. 58:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Bemerkungen:
8,50	216/112	64/min	
9,20	212/112	60/min	
9,35			1. Messung.
9,40	210/110	64/min	
10,22			2. Messung.
10,30	210/110		
10,35			Injektion von 3,75 mg Chlorisondamin im.
10,55	200/100	56/min	
11,10	185/106	52/min	
11,22	165/ 94	52/min	
11,50			3. Messung (75 min nach Injektion von 3,75 mg Chlorisondamin im.)
12,10	185/106	56/min	
12,45	195/112	60/min	
13,30	215/120	60/min	steht auf
14,00	210/115	64/min	

Name der Patientin: Frau L., Maria, geb. 11.1.97

1. Ruhemessung: 2. Ruhemessung: 75 min nach Inj.
von 3,75 mg
Ecolid im.

Herzminutenvolumen

in Litern:	7,94	7,40	7,43
------------	------	------	------

Herzindex

in Litern:	4,56	4,20	4,26
------------	------	------	------

Schlagvolumen

in ccm:	102	100	132,5
---------	-----	-----	-------

Frequenz:

(pro min)	78	74	56
-----------	----	----	----

mittl. Kreislaufzeit

in sec:	29,4	41,3	38,8
---------	------	------	------

Plasmavolumen

in Litern:	3,41	Soll: 2,78	3,42	3,46
------------	------	------------	------	------

Blutvolumen

in Litern:	5,36	5,35	5,51
------------	------	------	------

Zentrales Blutvolumen

in Litern:	3,89	3,05	4,81
------------	------	------	------

Korrig. Hämatokritwert:

(= $Ht \times 0,96$)	36,35	37,2	37,6
------------------------	-------	------	------

Pat. 5. Herr L., Karl 61 J.

Größe: 162,5 cm

Körpergewicht: 57,6 kg

Körperoberfläche: 1,62 m²

Diagnose: Hypertonie seit 3 Jahren.
Leichter Leberschaden.

Anamnese: 1916 Trümmerfraktur linker Ellbogen.
1935 Angina mit Recidiv.
Sonst angeblich nie ernstlich krank gewesen.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: pathologischer Linkstyp. (Linkshypertrophie und Myocardschädigung.)

Thoraxdurchleuchtung: Lunge oB. Herz normal groß, etwas steilgestellt. Aorta elongiert.

Augenhintergrund: Papille scharf begrenzt, normal gefärbt, nicht excaviert. - Gefäße: Arterien etwas eng, Kaliberschwankungen, links Gunnsches Phänomen, Macula oB.

Diagnose: Fundus hypertonicus mäßigen Grades, Presbyopie.

Leberteste: Weltmann KB VIII, Thymol: 1,55, Cadmium neg.
Rest-N: 30 mg %

Test der Chlorisondaminwirkung:

10.3.58	11,00	230/120	80/min	Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin im.
	11,45	165/95	72/min	
	12,20	170/105	68/min	
	13,15	195/115	72/min	
	14,05	195/115	76/min	klagt über Doppel- bilder um 14,30 Uhr.

L., Karl

Protokoll der Untersuchung des Patienten vom 12. 3. 1958:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Bemerkungen:
9,20	220/110	68	
9,45	212/110	72	
10,20			1. Messung. (Ruhe)
10,35	210/110	64	2. Messung. (Ruhe)
10,55			Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin <u>im.</u>
11,10	180/106	68	
11,20	180/106	64	
11,35	180/102	64	
11,45	180/102	64	
12,00	182/104	64	
12,10	206/120		Injektion von 2 mg Chlorisondamin <u>iv.</u>
12,14	194/112		
12,16	178/102	64	
12,18	182/110		
12,20	186/110		
12,26	188/112		3. Messung. (16 min nach Injektion von 2 mg Chlorisondamin iv.)
12,45			Akkommodationsstörungen
12,50	160/112		
13,15	180/114	72	
13,40	180/114	72	
14,15	180/112		nach Nahrungsaufnahme
14,45	182/112	72	sitzt auf

Name des Patienten: Hr. L., Karl geb. 17.10.96

1. Ruhemessung: 2. Ruhemessung: 16 min nach
Injekt. von
2 mg Chlори-
sondamin iv.

Herzminutenvolumen
in Litern:

4,92

4,89

5,54

Herzindex

in Litern:

3,04

3,02

3,42

Schlagvolumen

in ccm:

69,2

74

68,4

Frequenz

(pro min)

71

66

81

mittl. Kreislaufzeit

in sec:

29,1

28,7

21,7

Plasmavolumen

in Litern:

2,66

Soll: 2,6

2,64

2,70

Blutvolumen

in Litern:

4,87

Soll 4,49

4,83

4,99

Zentrales Blutvolumen

in Litern:

2,38

2,34

2,0

Korrig. Hämatokritwert:

(= Ht x 0,96)

45,14

45,3

45,1

Pat. 6. Frau B., Therese 64 J.

Größe: 140,5 cm

Körpergewicht: 48,5 kg

Körperoberfläche: 1,30 m²

Diagnose: Hypertonie seit 4 Jahren bekannt, Lebercirrhose.
Zustand nach Glaukomoperation beidseits.

Anamnese: Als Kind Diphtherie.
1898 Ruhr.
1923 normal verlaufene Geburt.
1940 erste Leberbeschwerden mit Galleerbrechen.
1951 Herzbeschwerden und Lebervergrößerung.
1952 Lebercirrhose.
1954 Operation des Glaukoma simplex beidseits.
1956 beidseitige Cyclodialyse.
1954 erstmals Hypertonie festgestellt. Therapie: Raucolyt.
1956 Blutdruck: 205/110. Sedaraupin-Behandlung.

Zusatzuntersuchungen:

EKG: Linkstyp (lagebedingt). Keine Zeichen für Myocardschaden.
Thoraxdurchleuchtung: Gering erweitertes Herz ohne typische Fehlerkonfiguration. - Hinweis auf Emphysem und Altersfibrose der Lungen. Geringe Indurationen im rechten Oberfeld.
Augenhintergrund: Papille nicht excaviert, Venen etwas gestaut und geschlängelt.
1954 rechts: basale Iridectomie
links: totale Iridectomie
1956 beidseitige Cyclodialyse.
Rest-N: 26 mg %.

Test der Chlorisondamin-Wirkung:

8.4.58	11,30	185/110	72/min
	11,45		
	12,00	185/105	68/min
	12,30	170/105	60/min
	12,45	160/105	64/min
	13,00	175/110	64/min
	14,00	185/110	68/min

Injektion von 1,25 mg Chlorisondamin im.

noch Tests:

10.4.58	12,00	195/120	72/min	
	12,20	190/120		Injektion von 2,5 mg Chlorisondamin im.
	13,15	120/ 90	60/min	
	13,45	120/ 90	72/min	
	14,15	135/ 95	72/min	
	14,45	145/ 95	72/min	
	15,15	165/100	80/min	

Protokoll der Untersuchung der Pat. Frau B., Therese vom 14.4.58:

Zeit:	Blutdruck:	Puls:	Beinerkungen:
8,45	190/115	72	
9,15	185/108	68	
10,00	185/112	72	
10,15	182/108		
10,22			1. Ruhemessung.
10,30	180/110		
10,44			2. Ruhemessung.
10,55	180/110		Injektion von 2 mg Chlorisondamin im.
11,10	130/ 90	60	
11,25			3. Messung (zu wenig Blut)
11,35	110/ 90		
11,50			3. Messung: (55 min nach Inj. von 2 mg Chlorisondamin im.)
12,00	115/ 85	60	
12,10	110/ 90		
12,25	125/ 90		
13,00	125/ 90		
14,15	130/ 95	68	
16,00	145/ 95	72	sitzt auf

Name der Patientin: Frau B., Therese geb. 12.4.94

1. Ruhemessung: 2. Ruhemessung: 55 min nach Injekt.
von 2 mg Chlorisond-
amin im.

Herzminutenvolumen

in Litern:	4,34	3,74	3,62
------------	------	------	------

Herzindex

in Litern:	3,10	2,88	2,79
------------	------	------	------

Schlagvolumen

in ccm:	58,6	54,2	56,6
---------	------	------	------

Frequenz:

(pro min)	74	69	64
-----------	----	----	----

mittl. Kreislaufzeit

in sec:	17,7	17,6	20,7
---------	------	------	------

Plasmavolumen

in Litern:	1,94	Soll: 2,08	1,92
------------	------	------------	------

Blutvolumen

in Litern:	3,26	Soll: 3,78	3,22
------------	------	------------	------

Zentrales Blutvolumen

in Litern:	1,28	1,10	1,25
------------	------	------	------

Korrig. Hämatokritwert:

(= Ht x 0,96)	40,0	40,8	41,2
---------------	------	------	------

5. Ergebnisse :

a) Subjektive Angaben der Patienten:

Nach dem Einsetzen der ganglioplegischen Wirkung gaben uns einige der untersuchten Patienten bereits bei den Vortestungen an, daß ihnen "leichter im Kopf" werde und die häufig zu Anfang der Untersuchung geklagten Kopfschmerzen nachließen. - Auch bei den eigentlichen Kreislaufanalysen wurde uns ein Nachlassen der bei Hypertonie häufig anzutreffenden Symptome, wie Ohrensausen und Kopfschmerzen, angegeben.

Als Nebenwirkungen der Chlorisondamin-Einwirkung berichten 2 der oben angeführten Patienten über leichte Akkomodationsstörungen, die aber sofort nach Abklingen des hypotensiven Effektes des Blockers ohne jegliche Therapie wieder verschwanden. Bei den Nachuntersuchungen einige Tage nach der Kreislaufanalyse in der Poliklinik klagten 2 Patienten über mäßige Obstipation, die aber durch milde Laxantien rasch wieder behoben werden konnte.

b) Objektive Meßergebnisse und Besprechungen der einzelnen Fälle:

Ein Vergleich der bei den Ruhemessungen mittels der Farbstoffverdünnungsmethode gefundenen Werte zu den Meßergebnissen unter Blockereinfluß gestattet uns nun einen näheren Einblick in die durch Chlorisondamin im Gesamtkreislauf hervorgerufenen Veränderungen. Es wird zuerst jeder Fall einzeln besprochen und anschließend ein zusammenfassender Überblick gegeben.

Fall 1

Der 63jährige Patient leidet seit 20 Jahren unter Hypertoniebeschwerden. In seinem EKG findet sich lediglich eine Sinusbradycardie. Die Messung der Ruhewerte zeigt ein erhöhtes Minutenvolumen. - Auf Injektion einer relativ kleinen Menge von 1,25 mg Chlorisondamin ergibt sich bereits nach 30 min ein Abfall des systolischen Blutdruckwertes um 70 mm Hg und diastolische Senkung des Blutdruckes von 15 mm Hg. - Unter der Blockerwirkung hat sich dabei das erhöhte Herzminutenvolumen verkleinert von 8,1 Liter bzw. 6,2 Liter bei der 2. Ruhemessung auf einen normalen Wert von 4,6 Liter. Das Schlagvolumen und die Herzfrequenz sinken ab, das zentrale Blutvolumen verkleinert sich von 2,17 Liter bzw. 2,24 Liter auf 1,67 Liter. Die mittlere Kreislaufzeit bleibt gleich bei der 2. und 3. Messung.

Fall 2

Der folgende Fall einer 72jährigen adipösen Patientin zeigt bei den Voruntersuchungen im EKG einen Myocardschaden und Links-Herzhypertrophie. Die Kreislaufanalyse in Ruhe ergibt ein erhöhtes Minutenvolumen bei einer Herzfrequenz von 79/min. Nach der hohen Dosis von 5 mg Chlorisondamin zeigt sich erst nach 72 min ein systolischer Druckabfall von 42 mm Hg, diastolisch sinkt der Druck um 18 mm Hg ab. Unter der Blockereinwirkung vermindert sich das HMV um ein Drittel, das Schlagvolumen=SV hat sich von 94 ccm auf 63 ccm vermindert. Die mittlere Kreislaufzeit = mKz ist unter Chlorisondamin um 7,3 sec verlängert, das zentrale Blutvolumen = zBv um 20 ccm verringert.

Wir haben bei diesem Fall den Blutdruck nach der 2. Messung noch weiter verfolgt. Es zeigte sich 68 min nach der 2. Messung noch ein weiterer systolischer Druckabfall bis 140 mm Hg.

Fall 3

62jährige Patientin, die aus einer Hypertonikerfamilie stammt. Beide Eltern starben an Apoplexie. Sie selber leidet seit 5 Jahren an Hypertoniebeschwerden. Das EKG deutet auf einen Myocardschaden. - Sie reagiert 49 min nach Injektion von 3,75 mg Chlorisondamin mit einem starken systolischen Druckabfall von 195 auf 115 mm Hg und zeigt dabei leichte Schwäche. Das HMV sinkt unter Blockerwirkung von 5,87 Liter auf 4,24 Liter ab, die Herzfrequenz von 84 auf 65 Schläge pro min ab, Schlagvolumen und zBv bleiben gleich, die mKz wird um 8,7 sec verlängert.

Fall 4

Die 60jährige Patientin leidet seit 3 Jahren an Hypertonie. Im EKG ergibt sich eine Schädigung des Kammermyocards. Sie war seit 3 Jahren mit Rauwolfiapräparaten behandelt worden.

Die kreislaufanalytische Untersuchung bei 2 Ruhemessungen ergibt bei ihr ein erhöhtes HMV, das sich auch 75 min nach Injektion von 3,75 mg Chlorisondamin nicht vermindert hat. Zwar ist unter dieser Dosis der systolische Druck von 210 mm Hg auf 165 mm Hg abgesunken, der diastolische von 110 mm Hg auf 94 mm Hg und die Frequenz von 78/min und 74/min bei den beiden Ruhemessungen auf 56/min unter Chlorisondamin, jedoch ergeben die Messungen nach Blockergabe eine Erhöhung des Schlagvolumens und des zBv und eine Verlängerung der mittleren Kreislaufzeit.

Fünf Stunden nach unseren Messungen ist aber bereits wieder der alte Blutdruckwert, wie zu Beginn der Untersuchungen, erreicht. Es liegt also in diesem Falle ein echter fixierter Hypertonus vor, der auf die Rauwolfiabehandlung nicht angesprochen hatte.

Fall 5

Wir haben einen 61jährigen Hypertoniker mit leichtem Leberschaden und Myocardschaden vor uns, der seit 3 Jahren an Hypertonie leidet. Es zeigt sich zwar bei der Vortestung mit 2,5 mg Chlorisondamin ein leichter Blutdruckabfall, bei der Kreislaufanalyse (2 Ruhemessungen) aber gelingt es nicht, durch die intramuskuläre Blockerinjektion von 2,5 mg die anfänglichen Druckwerte von 210/110 mm Hg unter 180/102 zu senken. - Erst nach zusätzlicher intravenöser Injektion von 2 mg Chlorisondamin zeigt sich nach 16 min ein leichter Druckabfall. - Es liegt ein sehr hartnäckiger Fall von fixierter Hypertonie vor, der therapeutisch schwer beeinflussbar ist. Der Augenhintergrund hatte uns die Zeichen eines Fundus hypertonicus ergeben. Die Meßwerte der Kreislaufanalyse nach intravenöser Blockerinjektion ergeben ein Ansteigen des HMV und der Herzfrequenz, eine Verkürzung der mKz bei gleichbleibendem Schlagvolumen und eine nur geringe Abnahme des zBv um 300 ccm.

Fall 6

Der letzte Fall dieser Untersuchungsserie ist eine 64jährige Patientin mit Leberschaden seit 6 Jahren und Hypertonie seit 4 Jahren. - Nach 2 Ruhemessungen reagiert sie auf die intramuskuläre Injektion von 2 mg Chlorisondamin innerhalb 65 min mit einem systolischen Druckabfall um 70 mm Hg und einem diastolischen Absinken von 23 mm Hg. - Die Blockergabe erreicht eine Verminderung des HMV von 4,34 Liter auf 3,62 Liter, die Frequenz ist um 10 Schläge pro min abgesunken.

Das Schlagvolumen und das zBv haben sich unter der Blockerwirkung nicht verändert, die mKz nur um 3 sec verlängert.

Am Rande sei bei dieser letzten Untersuchung hervorgehoben, daß beide Ruhemessungen der Kreislaufanalyse, die im Abstände von 20 min erfolgten, fast gleiche Meßwerte ergeben, was für die gute Reproduzierbarkeit der Stewart-Hamilton-Methode spricht.

6. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse :

Wir hatten uns als Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen die Frage gestellt, ob man an Hand der Meßergebnisse unter Ganglienblockereinwirkung gewisse Gesetzmäßigkeiten der Veränderungen der Meßwerte gegenüber dem Ruhezustand feststellen könnte. Leider standen uns zur Untersuchung aus dem Krankengut unserer Poliklinik dabei nur Hypertoniker über 60 Jahre zur Verfügung.

Schon bei den Vortestungen zeigte sich eine sehr unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Patienten auf Blockerbehandlung, so daß wir daher auch keine einheitlichen Dosierungen vornehmen konnten. Der Zeitpunkt des Eintretens der hypotensiven Wirkung von Chlorisondamin liegt daher auch nicht gleichzeitig bei den Einzeluntersuchungen. Auf jeden Fall zeigte sich aber auch bei den beiden Patienten mit fixierter Hypertonie (Fall 4 und 5) ein hypotensiver Effekt innerhalb einer halben bis eineinhalben Stunde.

Die beiden Fälle mit fixierter Hypertonie (4 und 5) reagieren dabei auf die Blockerinjektion mit einem Gleichbleiben bzw. Ansteigen des HMV, während die nicht fixierten Hypertonien ein Absinken des HMV um $1/3$ bis $1/4$ des Ausgangswertes der Ruhemessungen zeigten.

Bemerkenswert ist ferner das in allen 6 Fällen deutliche Absinken des systolischen Wertes des Blutdruckes bei nicht fixierter Hypertonie (Fall 1 - 3 und 6) um ebenfalls ein Drittel bis ein Viertel des Ruhewertes. Die diastolischen Druckwerte sanken bei allen 6 Fällen nur um Beträge von 20 - 25 mm Hg.

Die mittlere Kreislaufzeit zeigte bei nicht fixierten Hypertonien (1 - 3 und 6) eine Verlängerung um ein Viertel der Ausgangswerte. Bei Fall 5 (fixierte Hypertonie) ist die mKz um ein Viertel des Ausgangswertes verkürzt.

Das Schlagvolumen vermindert sich bei den Messungen unter Chlorisondamineinfluß bei nicht fixierter Hypertonie etwa parallel der Reduktion des Minutenvolumens. Bei fixierter Hypertonie mit erhöhtem Ruheminutenvolumen (Fall 4) steigt es unter dem Einfluß des Blockers um $1/3$ des Ausgangswertes. Bei normalem HMV bei fixierter Hypertonie bleibt es unter der Blockerbehandlung gleich (Fall 5).

Das zentrale Blutvolumen zeigt keine signifikanten oder gesetzmäßigen Veränderungen unter Blockereinwirkung, ebenfalls ergeben die Untersuchungen des Plasma- und Blutvolumens vor und nach der Chlorisondamin-Injektion keine eindeutigen Veränderungen.

7. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen:

Bei ihren Untersuchungen der Chlorisondaminwirkung mit Hilfe der Brömser-Ranke-Methode hatten SPUEHLER und SCHEU im akuten Versuch eine Verminderung des Herzminutenvolumens und eine Erhöhung des peripheren Widerstandes gefunden und festgestellt, daß bei längerer Therapie mit Chlorisondamin eine Adaptation eintritt unter langsamem Wiederansteigen des HMV nach einiger Zeit, so daß die therapeutische Dosis zur Erniedrigung des HMV erhöht werden muß. Sie erklären die anfänglich in Erscheinung tretende periphere Widerstandserhöhung durch ein Blutversacken in den erschlafften Venen und damit Erhöhung des gesamten Strömungswiderstandes. Als Folge davon kommt es dann zu einem verminderten Rückfluß des Blutes zum Herzen, was ein Absinken des SV und des HMV bewirkt.

Das rein zahlenmäßige Absinken des HMV und SV beträgt bei SPUEHLER und SCHEU unter Chlorisondamin beim akuten Versuch 25 %. Bei unseren Meßwerten finden wir ebenfalls ein 25-30 %iges Absinken des HMV bei nicht fixierten Hypertonieformen.

TRAPOLD, PLUMMER und SCHNEIDER stellten bei ihren Untersuchungen der ganglioplegischen Wirkung von Chlorisondamin eine Reduktion des Blutdruckes um ein Drittel der systolischen Ausgangswerte fest. Bei unseren Fällen mit nicht fixierter Hypertonie kamen wir zu gleichen Werten der Druckerniedrigung.

MOYER hatte mit Hexamethonium die Veränderungen des HMV untersucht im Tierexperiment. Er beobachtete initial eine geringe Erhöhung des HMV bei allen Tieren. Beim Einsetzen des hypotensiven Effektes der Blockersubstanz sinkt dann auch nach seinen Angaben das HMV unter den Ausgangswert, um nach Abklingen der Wirkung von Hexamethonium wieder zum ursprünglichen Ausgangswert zurückzukehren.

EBNER und MORITA studierten die Wirkung von Chlorisondamin auf die renale Durchblutung mit Clearance-Methoden und stellten als Resultat der intravenösen Injektion des Blockers bei Hypertonikern eine Verminderung der glomerulären Filtration fest.

DARVILL und BAKKE weisen auf Grund ihrer hämodynamischen Messungen darauf hin, daß das Absinken des Blutdrucks unter Ganglienblockern mehr auf einer Senkung des peripheren Widerstandes als auf einer Verringerung des Schlagvolumens beruht. - Auch bei einzelnen Fällen unserer Serie blieb trotz starken Druckabfalles das Herzminutenvolumen unverändert, was

für eine Abnahme des peripheren Widerstandes spricht (Fall 4, 5 und 6).

GIGER untersucht in einer Arbeit dieses Jahres die Veränderungen der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentration im menschlichen Blutplasma unter Chlorisondamineinfluß mittels der Fluoreszenzmethode. Er findet einen Noradrenalinabfall von 27 % nach einer Stunde nach Blockerinjektion. - Ob zwischen der Reduktion des Herzminutenvolumens und dem Noradrenalinabfall eine lineare Abhängigkeit auf neuro-humoralem Wege unter Ganglienblockereinwirkung besteht, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

8. Bedeutung dieser Ergebnisse für die praktische Anwendung von Chlorisondamin :

SPUEHLER und SCHEU haben in ihren Untersuchungen mit Hilfe der Brömser-Ranke-Methode über längere Zeit hin bei der Blockerbehandlung ein langsames Wiederansteigen des Blutdruckes und des Herzminutenvolumens feststellen können. Zur Aufrechterhaltung eines therapeutisch erwünschten Druckes müßte also allmählich eine Steigerung der oralen Dosis bei ambulanter Behandlung mit Chlorisondamin vorgenommen werden.

Es ist aber darauf zu achten, worauf DAMM und MUENCH kürzlich hingewiesen haben, daß man bei der späteren ambulanten Behandlung den Druck bei den fixierten und nicht fixierten Hochdruckformen nicht unter 150 mm Hg systolisch und 80 mm Hg diastolisch senken sollte, da sonst die Gefahr einer orthostatischen Kollapsneigung, verbunden mit Hypoxiegefahr für einzelne Organe, droht.

Der Patient mit Hypertonie in ihrer fixierten oder nicht fixierten Form ist eben mit seinem ganzen Organismus auf "seinen Druck" eingestellt. Ein allzu brüskes Vorgehen bei der Chlorisondaminbehandlung ist, wie auch jeder Schematismus, in der Therapie mit diesen Stoffen von Übel.

Nach den guten Erfahrungen mit der Blockerbehandlung in den USA und in England sollte auch in Westeuropa die Ganglienblockerbehandlung mehr Fuß fassen können und die allzu große Skepsis diesen Präparaten gegenüber etwas mehr fallen gelassen werden. Es gelingt häufig mit diesen Stoffen bei längerer Therapie schwerste Augenhintergrundveränderungen zu bessern und die Herzinsuffizienz zum Verschwinden zu bringen.

Das Risiko gewisser mit den Blockern verbundener Nebenwirkungen legt zwar dem Arzt größere Verantwortung auf. Doch werden gewisse Nebenerscheinungen, die wir übrigens auch bei diesen Untersuchungen in geringem Maße sehen konnten, vom Patienten gerne zugunsten der bedeutenden Besserung seines Allgemeinbefindens hingenommen. Die mechanische Entlastung der Intima der Arterien durch die Druck- und Volumsenkung unter der Blockertherapie wird in jedem Fall als therapeutisch wichtiger angesehen (ARNOLD).

Eine Testung der individuellen Ansprechbarkeit mit i. m. Injektion, wie sie in unseren Untersuchungen angewendet wurde, erscheint am Beginn der Behandlung zweckmäßig.

9. Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen mit Hilfe der Farbstoffverdünnungsmethode nach Stewart-Hamilton stellten sich zur Aufgabe, die hämodynamischen Veränderungen durch den Ganglienblocker Chlorisondamin an 6 Fällen von Hypertonie aus dem Krankengut der Poliklinik zu bestimmen. - Ausgehend von Ruhemessungen bei 4 Fällen von nicht fixierter Hypertonie und 2 Fällen von fixiertem Hochdruck wurde, nach Prüfung der individuellen Ansprechbarkeit der einzelnen Patienten auf den Blocker, eine Kreislaufanalyse zur Zeit des größten hypotensiven Effekts durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen in allen 6 Fällen eine Reduktion vor allem des systolischen Ausgangswertes des Blutdruckes um $1/3$ gegenüber dem Beginn der Messung. Der diastolische Wert ließ sich bei den Patienten, die alle über 60 Jahre alt waren, nur um 20-30 mm Hg senken.

Die Ergebnisse bei den Patienten mit nicht fixierter Hypertonie zeigen nach Chlorisondamingabe ein Absinken von Herzminutenvolumen, Schlagvolumen und Frequenz, während die mittlere Kreislaufzeit verlängert wird. Bei fixierter maligner Hypertonie blieb das Herzminutenvolumen gleich bzw. wurde gesteigert.

Bemerkenswert erscheint uns, daß eine ausgiebige Drucksenkung auch ohne Änderung des Schlag- und Minutenvolumens erzielt werden konnte.

- - -

Literaturangaben:

1. Acheson und Moe The blocking effect of Tetraethylammonium Ion on the Ganglion superior of the cat.
J. Pharm. Exp. Ther. 87, 273-280, 1946
2. Arnold, O. H. Die moderne Behandlung der arteriellen Hypertonie.
Wiener Med. Woschr. 1956, 913-916
3. Arnold, O. H. Der heutige Stand der modernen medikamentösen Hochdrucktherapie.
Dt. Med. Woschr. 81, 1956, 1984-1988
4. Arnold, O. H. und Pfisterer
Die Behandlung des Hochdrucks mit blutdrucksenkenden Stoffen.
Zschr. f. Krsf. forsch. 43, 1954, 265-286
5. Crosley und Mitarb. Acute hemodynamic and metabolic respons of hypertensive patients to Pentolinium-tartrat (Ansolysen).
Circulation XIV, 4. Okt. 1956
6. Dale, H. H. The action of certain esters and ethers of cholin and their relation to muscarin.
J. Pharm. 6, 147-193, 1914
7. Damm, G. und Münch, W.
Zur Behandlung der Hypertonie mit einem neuen Ganglienblocker.
Dt. Med. Woschr. 83, 11, 422-424, 1958
8. Darvill, F. T. und Bakke, J. L.
Chlorisondamin (Ecolid)-chlorid in medical treatment of severe hypertension.
J. Amer. Med. Ass. 163, 429, 1957
9. Dustan, H. P., Corcoran, A. C., Schneckloth, R. und Page, I. H.
Combination therapy of severe hypertension with Ganglion blockers and Reserpine.
Circulation (Am) 12, 698, 1955

10. Ebner und Morita The effect of Chlorisondamin on renal hemodynamics in hypertensive patients.
Am. Journ. of Med. Sciences 223, 4, 1957
11. Ellestadt, M. und Olsons, W. H. The use of intravenous blocking agents for pulmonary edema.
Circulation 12, 701, 1955
12. Freis, E. D.; Partenope, E. A., Lilienfield, L. S. und Rose, J. C. A clinical appraisal of pentapyrrolidinium in hypertensive patients.
Circulation 9, 540, 1954
13. Freis, E. D. The discrepancy between home and office recording of blood pressure in patients under treatment with pentapyrrolidinium. - Importance of home recordings in adjusting dosages.
Ann. District of Columbia 23, 363, 1954
14. Freis, E. D. und Wilson, I. M. Results of prolonged treatment with pentolinium tartrat.
Circulation, 13, 856, 1956
15. Giger, K. Veränderungen der Adrenalin- und Noradrenalin-konzentration im menschlichen Blutplasma unter Chlorisondamin (Ecolid).
Schweiz. Med. Woschr. 10, 238-241, 1955
16. Grimson, K. S. und Durham, N. C. Drugs recently introduced for hypertension.
J. Am. Med. Ass. 1955, 1958, 359
17. Grimson, K. S., Tarazi, A. K. und Frazer, J. W. A new orally active quaternary ammonium ganglion blocking drug capable of reducing blood pressure (SU 3088) = Ecolid.
Circulation (Am) 11, 733, 1955
18. Goerre, J. Ecolid zur Behandlung der arteriellen Hypertonie.
Schweiz. Med. Woschr. 26, 833-838, 1957

19. Goerre, J. und Esselier Vergleichende Untersuchungen mit den Ganglienblockern Pendiomid und Ecolid beim Hypertoniker.
Zschr. f. Krsf. forsch. 46, 17-18, 1957,
633-669
20. Hamilton, W.F., Moore, J.W. Kinsman, J.M. und Spurling
Studies on the circulation IV. Further analysis
of injektion method and of changes in hemo-
dynamics under physiological and pathological
conditions.
Am. J. Physiology 1947, 493, Nov. 46
21. Hamilton, W.F., Riley, R.L., Athya, A. et al.
Comparaison on the Fick and the dye dilution
injektion methods of measuring the cardiac out-
put in Man.
Am. J. Physiology 1947, 493, Nov. 1946
22. Keith, S. und Grimson, K. S.
Drugs introduced for hypertension.
J. Am. Med. Ass. 158, 359-367, 1955
23. Köhler, V.
Ambulante Behandlung der Hochdruckkrank-
heit mit dem oral wirksamen Ganglienblocker
Ecolid.
Ärztl. Woschr. 12, 363, 1957
24. Li, T. H., Fisher, J. H. und Eckstein, B. E.
Die Bestimmung des Herzminutenvolumens
durch die Farbstoffinjektionsmethode.
N. E. Med. Center XV, 97-104, Sept. 1953
25. Marxer und Miescher (zit. nach Goerre und Esselier)
Helv. Chimica Acta 34, 924, 1951
26. Maxwell, R. D. H. und Gordon Howie, T. J.
Ecolid, a new hypotensive agent.
British Med. J. 1955, 11, 1189
27. Moyer, J. H., Higgins, R. A., Hardley, A. C. und Mills, L. C.
Effect of Hexamethonium chlorid on cardiovas-
cular and renal hemodynamics and on electro-
lyte excretion.
J. Pharm. 106, 157, 1952

37. Schneider, J. und Moore, R.F.
Electrophysiological Investigation of Chlorisondamin-dimethochlorid, a new ganglionic blocking agent.
Proc. Soc. for exp. Biol. and Med. 1955, 89, 450-453
38. Schröder, J. und Strik, W.
Über Wirksamkeit und Gefahren der modernen Hochdruckbehandlung.
Mü. Med. Woschr. 20. 744-747, 1957
39. Smith, J.R., Agrest, A. und Hoobler, S.W.
The effect of acute and chronic administration of pentolinium-tartrat on the blood pressure and cardiac output in hypertensive patients..
Circulation 12, 777, 1955
40. Smirk, F.H.
Practical details of treatment of hypertension by hexamethonium salts and by pentamethylen 1:5 - bis -N-(N-methyl-pyrrolidinium-)bi-tartrat.
New Zealand M. J. 52 : 325-348, Oct. 1953
41. Smirk, F.H.
Action of a new methonium compound in arterial hypertension : pentamethylene 1 : 5 -bis-N-N-methyl-pyrrolidinium-bitartrat.
Lancet 1953, I, 457
42. Smirk, F.H. und Hamilton, M.
Hypotensive action of Chlorisondamin.
Proc. Univ. Otago 33 : 11-12, April 1955
43. Smirk, F.H.
Action of Ecolid in Man.
British Med. J. I, 319-322, Februar 1956
44. Scheu, H. und Spühler, O.
Die Behandlung der arteriellen Hypertonie mit Chlorisondamin (Ecolid), einem neuen langwirkenden Ganglienblocker.
Schweiz. Med. Woschr. 87, 111, 1957

45. Spühler, O. und Scheu, H.
 Kreislaufanalytische Untersuchungen der Wirkung
 von Serpasil und Ecolid bei arteriellem Hochdruck.
 Cardiologica, Vol. 31, I, 1957, 51-78
46. Stewart, G.N. Researches on the circulation time and on the
 influences which affect it.
 Am.J. Physiology 22, 159, 1897
47. Stewart, G.N. The pulmonary circulation time and the quantity
 of blood in the lungs and the output of the heart.
 Am.J. Physiology 58, 20, 1921
48. Widinsky and Feyfar
 Changes of cardiac output in hypertensive diseases.
 Sec. Europ. Congr. of Cardiology, S. 269.
 (Kongreßbericht)
49. Winsor, T. The comparative effects of four ganglionic blocking
 agents on the cardiovascular system of Man.
 Am.J. Med. Scie. 230, 1955, 133
50. Wüthrich, F., Imhof, P. und Blaser, E.
 Klinische Erfahrungen mit Ecolid.
 Ber. Ges. f. Innere Med. Interlaken, Juni 1956
51. Wüthrich, F., Notter und Imhof, Schmid, A. und Blaser, E.
 Klinische Erfahrungen beim Hypertoniker mit
 dem neuen Ganglienblocker Ecolid, Ciba.
 Helv. Med. Acta Vol. 23, 1956, fasc. 4-5,
 p. 500-508

An dieser Stelle möchte ich Herrn Oberassistent Privatdozent Dr. H. Nowy für die Überlassung des Themas der Dissertation danken sowie für die Einführung in die Farbstoffmethode.

Die Untersuchungen wurden unter Leitung von Privatdozent Dr. H. Nowy in Zusammenarbeit mit Dr. Frings und Dr. Meier in der Zeit vom 1. Oktober 1957 bis 15. April 1958 ausgeführt.

Der Firma Ciba AG Wehr (Baden) sei hiermit für die Überlassung der benötigten Versuchsmengen von Ecolid ebenfalls herzlich gedankt.

Lebenslauf.

Am 17. Oktober 1923 wurde ich als Sohn des Vermessungs-Oberinspektors Friedrich Spelbrink und seiner Ehefrau Helene Spelbrink, geb. Klinz, in Köln-Holweide geboren.

Von 1930 bis 1934 besuchte ich die Volksschule in Köln-Holweide, anschließend von 1934 bis 1942 das Realgymnasium in Köln-Mülheim, an dem ich am 25. März 1942 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1942 bis 1945 wurde ich als Soldat zur damaligen Wehrmacht eingezogen, im Sommer 1942 in Belgien leicht verwundet. Im Dezember 1942 erlitt ich in Stalingrad einen schweren Unfall, der mich aber vor sibirischer Gefangenschaft errettete.

Mein Medizinstudium begann ich 1946 in Bonn und Köln, ging dann nach Basel (Schweiz), wo ich 1949 das Physikum ablegte. Nach 7 klinischen Semestern in Basel erwarb ich das Schweizerische Staatsexamen 1953 und war 1953/1954 ein Jahr lang an der Chirurgischen Universitätsklinik Basel als Assistent (Chefarzt Prof. Dr. H. Heusser) tätig. Im Herbst 1954 ging ich nach Heidelberg, wo ich nach einem Semester Studium auch das Deutsche Staatsexamen ablegte.

In den Sommermonaten der Jahre 1955 bis 1957 war ich jeweils in einer ausgedehnten Allgemein- und Unfallpraxis in der Inner-schweiz (Schwyz) tätig. Im September/Okttober 1955 hatte ich die Leitung des Bezirksspitals Dornbach bei Basel inne. 1955/1956 war ich ein halbes Jahr als Assistent der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg (Chefarzt Prof. Dr. K. Lindemann) in der dortigen Ambulanz tätig, anschließend 3 Monate als Assistenzarzt am Kantonsspital Liestal bei Basel (Chefarzt Prof. Dr. H. Willenegger). Seit September 1957 bin ich als Pflichtassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Chefarzt Prof. Dr. Seitz) tätig gewesen. Nach 7 Monaten an der Medizinischen Poliklinik in München ging ich wieder zurück nach Schwyz (Inner-schweiz). Dort arbeite ich seit dem 20. April 1958 als Praxis-Vertreter wieder in der oben erwähnten Unfallpraxis.

